

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

|  |  |  |
|--|--|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>P1339PCT-II   | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See item 4 below   |  |
| International application No.<br>PCT/CH2004/000754   | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>27 December 2004 (27.12.2004) | Priority date ( <i>day/month/year</i> )<br>31 December 2003 (31.12.2003) |
| International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated)<br>See relevant information in Form PCT/ISA/237 |  |  |
| Applicant<br>CILAG AG  |  |  |

|   |   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
|---|---|--|---|---------------------|-------------------------------------|----------|---|--|--|----------------------------|---|---|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| 1.  | This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 <i>bis</i> .1(a).   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| 2.  | This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.<br><br>In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| 3.  | <p>This report contains indications relating to the following items:</p> <table> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> |  | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. I | Basis of the report | <input type="checkbox"/> Box No. II | Priority | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV | Lack of unity of invention | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | <input type="checkbox"/> Box No. VI | Certain documents cited | <input type="checkbox"/> Box No. VII | Certain defects in the international application | <input type="checkbox"/> Box No. VIII | Certain observations on the international application |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. I   | Basis of the report   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input type="checkbox"/> Box No. II             | Priority  |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV  | Lack of unity of invention  |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. V   | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input type="checkbox"/> Box No. VI             | Certain documents cited   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII            | Certain defects in the international application  |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII           | Certain observations on the international application   |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |
| 4.  | The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44 <i>bis</i> .3(c) and 93 <i>bis</i> .1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44 <i>bis</i> .2).  |  |   |                     |                                     |          |   |  |  |                            |   |   |                                     |                         |                                      |  |                                       |   |

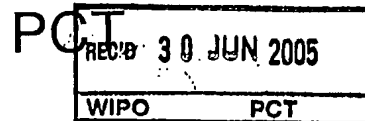
|   |   |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Date of issuance of this report<br>03 July 2006 (03.07.2006)          |
|   | Authorized officer<br><br>Yolaine Cussac<br><br>e-mail: pt11@wipo.int |

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220



SCHRIFTLICHER BESCHIED DER  
INTERNATIONALEN  
RECHERCHENBEHÖRDE  
(Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210, (Blatt 2)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN  
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2004/000754

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
27.12.2004

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
31.12.2003

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  
C07C255/41, A61K31/277, A61P25/16, C07C253/30

Anmelder  
CILAG AG

## 1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☒ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

## 2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so wird der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

## 3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen  
Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Mercey, J

Tel. +49 89 2399-8956



---

**Feld Nr. I Grundlage des Bescheids**

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
  - a. Art des Materials
    - ☐ Sequenzprotokoll
    - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
  - b. Form des Materials
    - ☐ in schriftlicher Form
    - ☐ in computerlesbarer Form
  - c. Zeitpunkt der Einreichung
    - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
    - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
    - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER  
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2004/000754

**Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 19-21 and 18 with respect to industrial applicability

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 18 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ für die gesamte Anmeldung oder für die obengenannten Ansprüche Nr. 19-21 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C-zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
  - die schriftliche Form ☐ nicht eingereicht wurde.
  - ☐ nicht dem Standard entspricht.
  - die computerlesbare Form ☐ nicht eingereicht wurde.
  - ☐ nicht dem Standard entspricht.
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ Siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER  
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2004/000754

---

**Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

---

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/ISA/206) hat der Anmelder:
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☒ keine zusätzlichen Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat beschlossen, den Anmelder nicht zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Meinung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
  - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**
4. Daher ist der Bescheid für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☐ alle Teile
  - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: 1-18

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Neuheit                   | Ja: Ansprüche 4-14<br>Nein: Ansprüche 1-3,15-18 |
| Erfinderische Tätigkeit   | Ja: Ansprüche<br>Nein: Ansprüche 1-18           |
| Gewerbliche Anwendbarkeit | Ja: Ansprüche: 1-17<br>Nein: Ansprüche:         |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Der Anspruch 18 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt IV**

**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

Diese Behörde hat festgestellt, dass die internationale Anmeldung mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen enthält, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden sind (Regel 13.1 PCT), nämlich:

- I: Ansprüche 1, 4, 5, 15-18 (Teil): kristalline Form C von Entacapone, deren Herstellung und Verwendung;
- II: Ansprüche 2, 6-9, 12 (Teil), 13, 14, 15-18 (Teil): kristalline Form D von Entacapone, deren Herstellung und Verwendung;
- III: Ansprüche 3, 10, 11, 12 (Teil), 15-18 (Teil): kristalline Form E von Entacapone, deren Herstellung und Verwendung;
- IV: Ansprüche 17-19: Verfahren zur Herstellung von Entacapone.

Die Recherche ergab folgenden für die Beurteilung der Einheitlichkeit der Erfindung relevanten Stand der Technik:

D1 : EP-A-426468

Das Dokument D1 offenbart zwei kristalline Formen von Entacapone, nämlich die polymorphen Formen A und B, als auch die Herstellung der polymorphen Form A. Die Herstellung erfolgt durch Kristallisation von rohem Entacapone aus einer aliphatischen Carbonsäure, die eine katalytische Menge an HCl oder HBr enthält.

Ein Vergleich der vorliegenden Gruppen von Ansprüchen mit dem genannten Dokument ergibt, dass die folgenden Merkmale einen Beitrag zum Stand der Technik liefern und daher als besondere technische Merkmale nach Regel 13.2 PCT betrachtet werden können:

Gruppe I: kristalline Form Q von Entacapone;  
Gruppe II: kristalline Form D von Entacapone;  
Gruppe III: kristalline Form E von Entacapone;  
Gruppe IV: die Verwendung von Diethylamin/Essigsäure als Katalysator in der Knoevenagel-Kondensation, die zu rohem Entacapone führt.

Als durch die besonderen technischen Merkmale gelöste Probleme können betrachtet werden:

Gruppen I, II und III: neue kristalline Formen von Entacapone zur Verfügung zu stellen;

Gruppe IV: ein alternatives bzw. verbessertes Verfahren zur Herstellung von rohem Entacapone.

Die Lösungen dieser Probleme sind nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden:

Gruppen I, II und III sind durch das technische Merkmal "kristalline Formen von Entacapone" verbunden; kristalline Formen von Entacapone sind aber schon aus D1 bekannt. Gruppe IV ist mit Gruppen I, II und III durch das gemeinsame technische Merkmal "Entacapone" verbunden; Entacapone ist aber aus D1 bekannt.

Somit liegt weder hinsichtlich der besonderen technischen Merkmale noch hinsichtlich der gelösten Probleme zwischen den genannten Gruppen von Ansprüchen Einheitlichkeit der Erfindung nach Regeln 13.1 und 13.2 PCT vor.

#### **Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

#### **ERFINDUNGEN I, II UND III**

D2 : J. Leppänen et al., J. Mol. Struct., 2001, 562, 129-35

D3 : J. K. Halebian, J. Pharm. Sci., 1975, 64(8), 1269-88

#### **1) NEUHEIT (Artikel 33(2) PCT)**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-3 und 15-18 nicht neu ist.

Dokument D2 offenbart eine kristalline Form von Entacapone, die durch

langsames Verdampfen einer Ethylacetat-lösung von Entacapone hergestellt wird (siehe D2, Absatz, 2.2, Verbindung (1)). Diese Behörde kann nicht feststellen, ob sich diese kristalline Form von Entacapone von den Formen gemäss den vorliegenden Ansprüchen 1-3 unterscheidet. Da die Verwendung von Entacapone bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms bekannt ist (siehe D2, Absatz 1), sind auch die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 15-18 nicht neu.

**2) ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Artikel 33(3) PCT)**

2.1) Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-18, insofern er neu ist, nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

2.2) Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Es offenbart zwei kristalline Formen von Entacapone, nämlich die polymorphen Formen A und B, als auch die Herstellung der polymorphen Form A. Die Herstellung erfolgt durch Kristallisation von rohem Entacapone aus einer aliphatischen Carbonsäure, die eine katalytische Menge an HCl oder HBr enthält.

2.3) Die mit der vorliegenden Erfindungen zu lösende Aufgaben können somit darin gesehen werden, neue kristalline Formen von Entacapone zur Verfügung zu stellen.

2.4) Die in Ansprüche 1-3 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösungen können aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden.

2.5) Die Entdeckung einer oder mehrerer neuen kristallinen Formen einer bekannten Verbindung wird nicht an sich als erfinderisch betrachtet werden, da es der Fachmann als übliche Vorgehensweise ansehen würde, neue kristalline Formen einer pharmazeutischen Verbindung zu erforschen (siehe z.B. D3, das als allgemeines Fachwissen angesehen werden kann, der die Seiten 1269 und 1270 überbrückende Absatz). Ohne einen überraschenden Effekt, der z.B. durch Vergleichsversuche gezeigt werden kann, repräsentieren die vorliegenden Erfindungen lediglich das Ergebnis routiner Versuche, um alternative kristalline Formen von Entacapone bereitzustellen.

2.6) Die Verfahren gemäss Ansprüche 4-14 können auch nicht als erfinderisch betrachtet werden, da es auch reine Routine für den Fachmann ist, andere



Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelkombinationen zu finden, die bei der Kristallisation einer bekannten Verbindung zu alternativen kristallinen Formen führen (siehe z.B. D3, Seite 1271: "Nature of the Crystallising Solvent" ... "is important in controlling the crystal habit"). Die verschiedenen Kristallisationsmethoden in Ansprüchen 4-14 sind also lediglich das Ergebnis üblicher Versuche, die der Fachmann ohne erfinderisches Zutun ausführen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen.

**3) GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT (Artikel 33(4) PCT)**

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 18 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.